

Fabry-kór

Dr. Fekete György

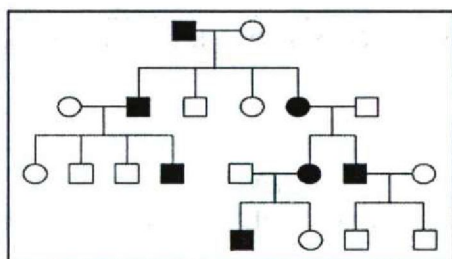
Semmelweis Egyetem II. számú Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A Fabry-kór jellemzői

A Fabry-kór X chromosomához kötött, recesszív módon öröklődő lipidtárolási betegség. 45 lysosomalis rendellenesség egyike. Gyakoriság=1:40000–1:117000. 0,2–0,8:100000 újszülött. Újszülöttek szűrése: 1:3100 (*Spada M.et al. Am J Hum Genet 2006*).

Oka: a lysosomalis α -galactosidase A (α -GAL, GALA) genetikai defektusa

- az α -GAL csökkent működése
- glycosphingolipidek – globotriaosylceramide (GL-3) (ceramid trihexosid, CTH) felhalmozódása a plazmában és különböző szövetekben



X chromosomához kötött öröklődés. A lányok/nők is betegek!

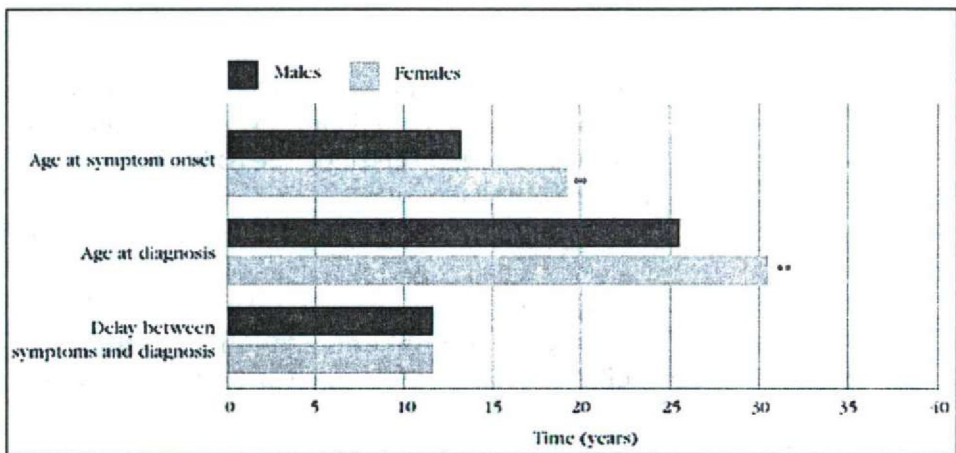
A Fabry-kór polysystemás betegség. A GL-3 felhalmozódik:

- az endothelsejtjeiben
- az érfal simaizomsejtjeiben
- a vesék glomerulusainak és tubulusainak epithelsejtjeiben, a Henle kacs sejtjeiben
- a szívizomsejtjeiben
- a hátsó gyökökben és az autonom idegrendszer ganglionsejtjeiben

Gyakori téves diagnózisok

- Arthritis
- SLE
- Raynaud-betegség
- Fibromyalgia
- Glomerulonephritis
- Ménière-betegség
- Porphyria

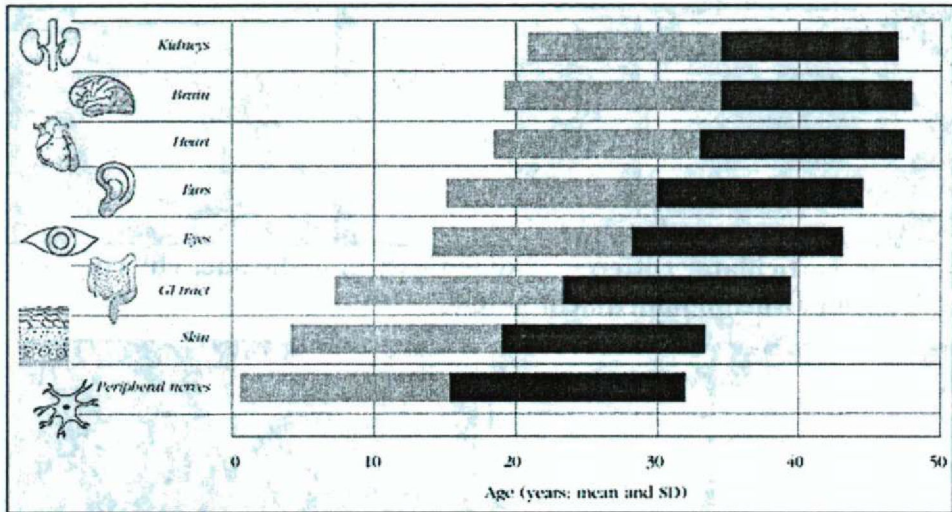
A várható élettartam: Férfiak: az átlagoshoz képest 20 évvel rövidebb, nők: az átlagoshoz képest 15 évvel rövidebb.



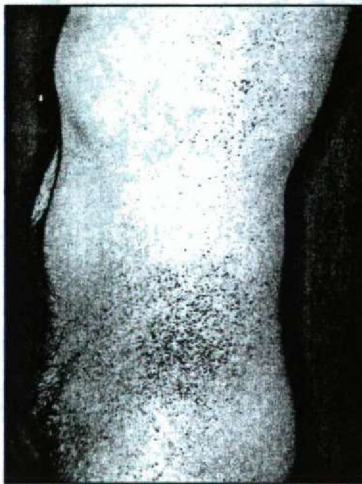
Átlagosan 12 év telik el az első tünetek és a Fabry-kór diagnózisa között!

Tünetek

- A fiúk tünetei már gyermekkorban jelentkeznek
- Végtagok neuropathiás fájdalmai (acroparesthesia), rohamokban (Fabry krízisek)
- Fáradékonyság
- Gastrointestinalis tünetek
- Szem
 - cornea dystrophia (cornea verticillata)
 - lencsehomály
- Bőr és képletei
 - Angiokeratoma
 - Hypohidrosis, anhidrosis (rossz hőtolerancia)

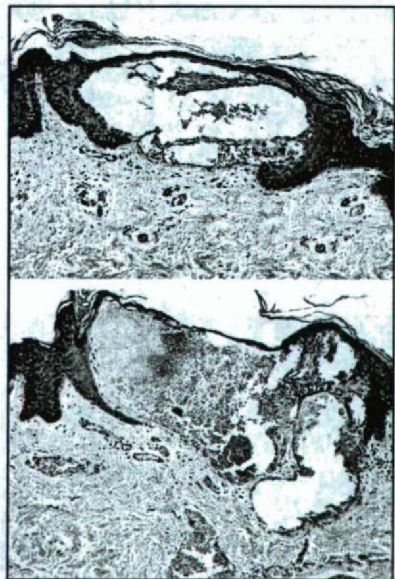


A jellegzetes tünetek megjelenésének időpontjai



Angiokeratoma

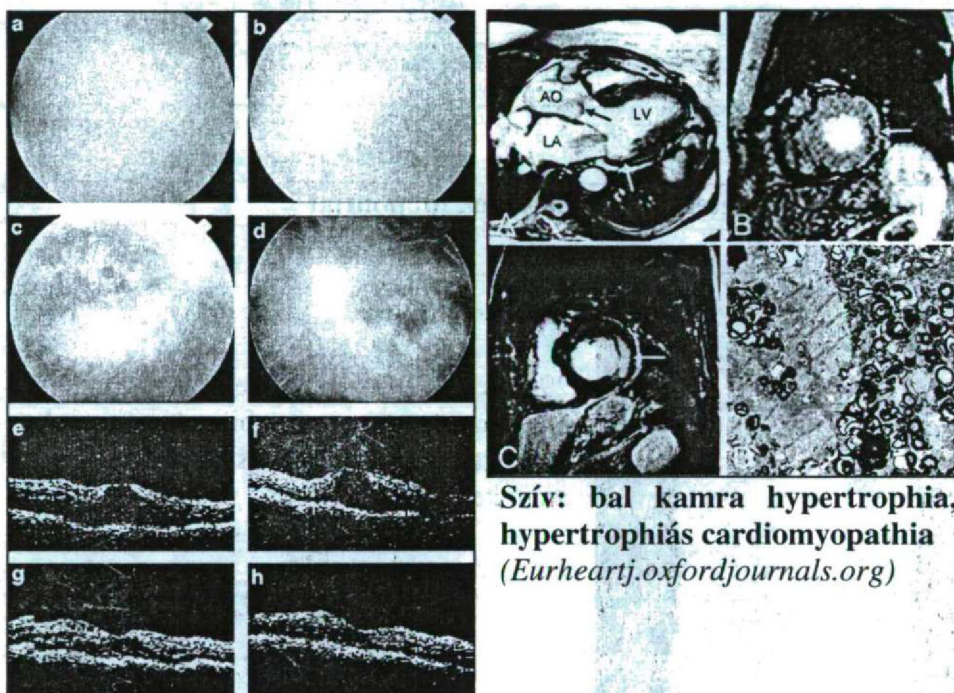
29 éves férfibeteg. Kiterjedt bőrtünetek: alhason, törzsön, periumbilicalisan, combokon, genitális területen számos lividvörös angiokeratoma.



FM szövettan: az epidermis alatt tágult, vvt masszával telt érumenek (HE)



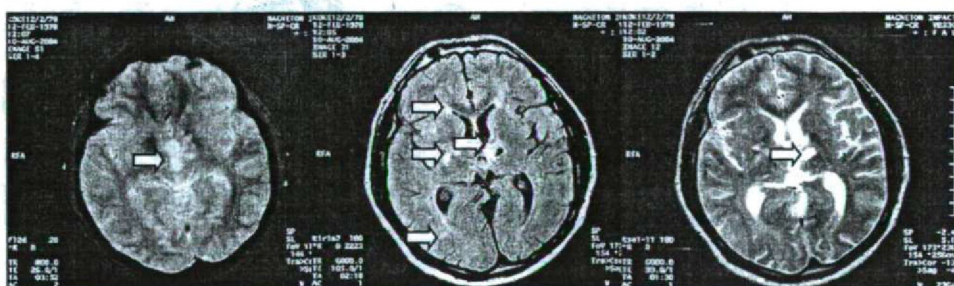
Cornea verticillata. Differenciáldiagnózis: amiodarone, chloroquine, chlorpromazine, indomethacin kezelés



Szív: bal kamra hypertrophia, hypertrophiás cardiomyopathia
(Eurheartj.oxfordjournals.org)

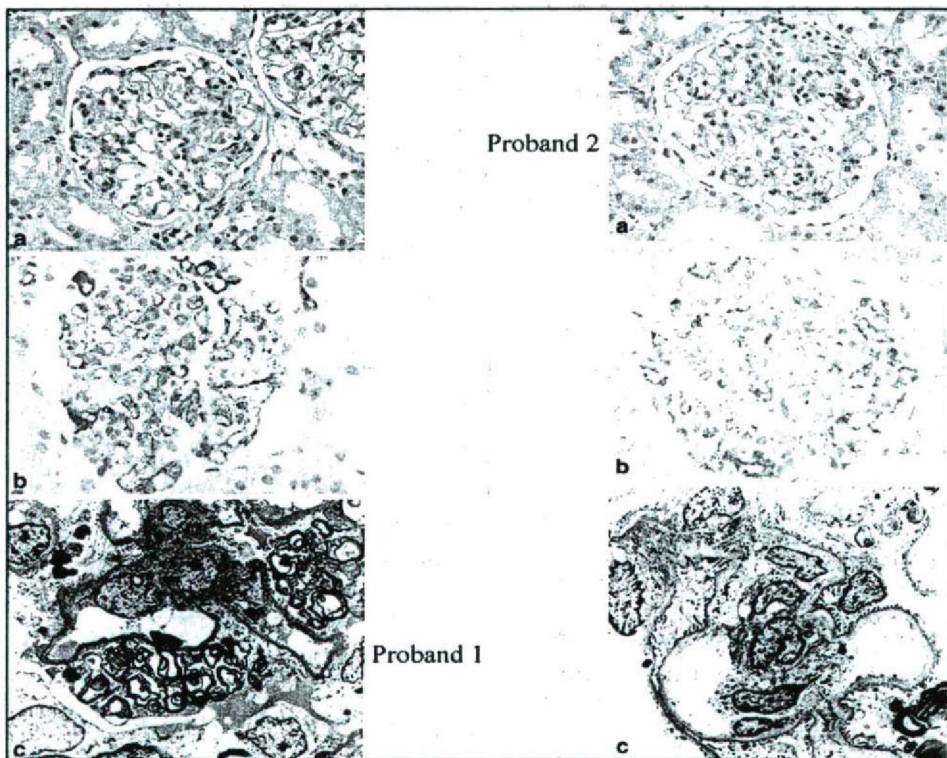
Chronicus uveitis

(Shen Y.D. et al. www.nature.com)



Központi idegrendszer érintettsége: Stroke/TIA: nők: 16%, férfiak: 11%. Fehér állományi lesio: 25–35%. (*Acta Pediatr* 2005; *Medicine* 2005)

Vese: Proteinuria: már gyermekkorban megjelenhet; 20–30- as évek után egyre gyakoribb. „Nephrotic-range” proteinuria: 26%; hypoalbuminaemia, 21%; hyperlipidaemia (*J Am Soc Nephrol* 13: 139-143, 2002; *Medicine* 81: 123-38, 2006.) Chron. uraemia (kreat >1.5 mg/dl): Incidenciája 35 éves életkor után meredeken emelkedik. Ha egyszer a vesefunkció romlása megindul, a progresszió viszonylag gyors, ESRD: 4±3 év



IgA nephropathia (*Pediatr Nephrol* 2006)

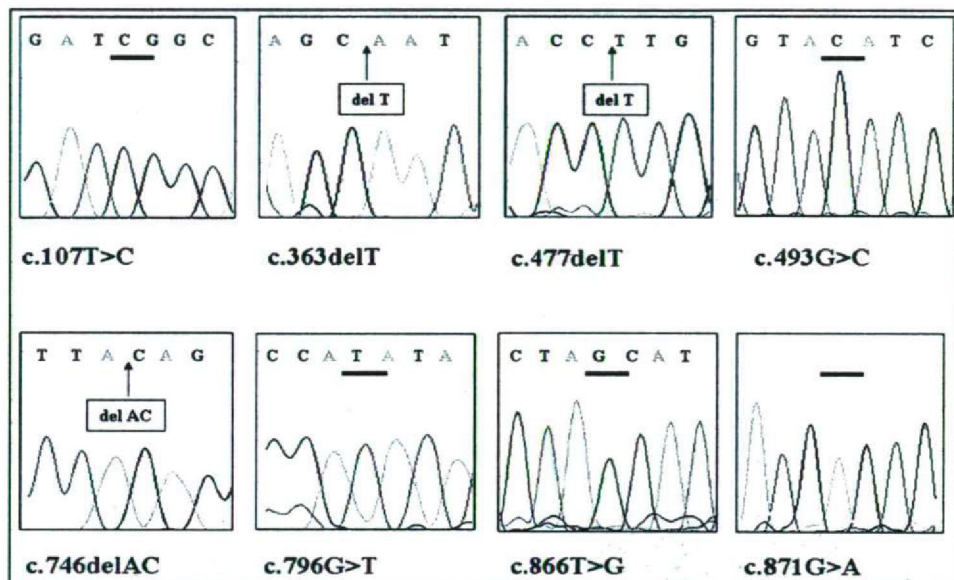
Diagnózis

- Klinikai tünetek
- Enzim aktivitás
- Mutáció kimutatása
 - Több,mint 400 mutáció ismert
 - Családi, „privát” mutációk

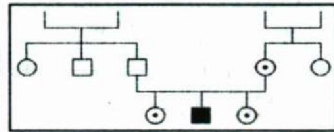
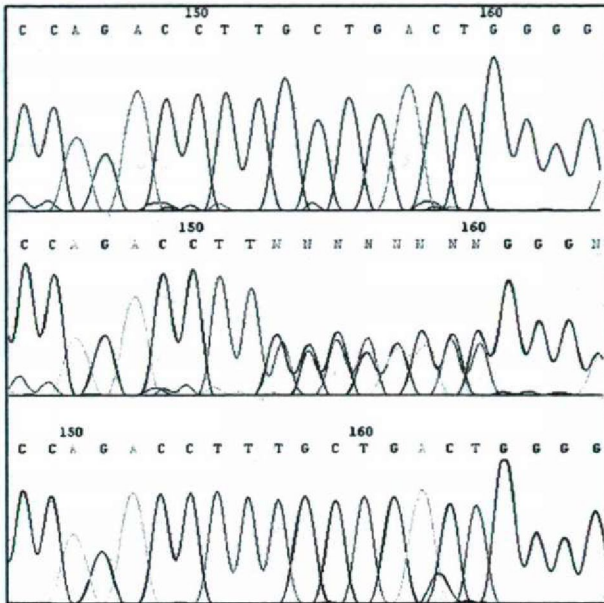
Magyarországi betegek

- 71 beteg 15 családban (30 férfi + 41 nő)
- GALA aktivitás mérése
- cDNS/gDNS elemzés
- 15 családban 14 különböző mutáció
 - Missense mutáció: 67%
 - Deletio: 20%
 - Nonsense pont mutáció: 13%
 - 8 új mutáció

(Erdős M. et al. Mol Genet Metabol 95: 224-228, 2008)



| Csa-lád | Be-teg | Hozzá-tartozó | Hor-dozó | Exon | Aminosav | Mutáció típusa |
|---------|--------|---------------|----------|------|-----------|----------------|
| 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | Leu36Ser | missense |
| 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | Leu36Ser | missense |
| 3 | 4 | 3 | 3 | 1 | Leu16Pro | missense |
| 4 | 1 | 5 | 3 | 3 | | T deléció |
| 5 | 1 | 2 | 2 | 3 | Asp165His | missense |
| 6 | 1 | 3 | 0 | 5 | Asp266Tyr | missense |
| 7 | 1 | 1 | 1 | 5 | | AC deléció |
| 8 | 1 | 0 | 0 | 6 | Ala291Thr | missense |
| 9 | 1 | 2 | 0 | 6 | Ile289Ser | missense |



Hemizigóta férfi beteg
159delT

Heterozigóta lánytestvér
159delT/normál

Nem hordozó nagynéni

T deléción Fabry kórban

Kezelés

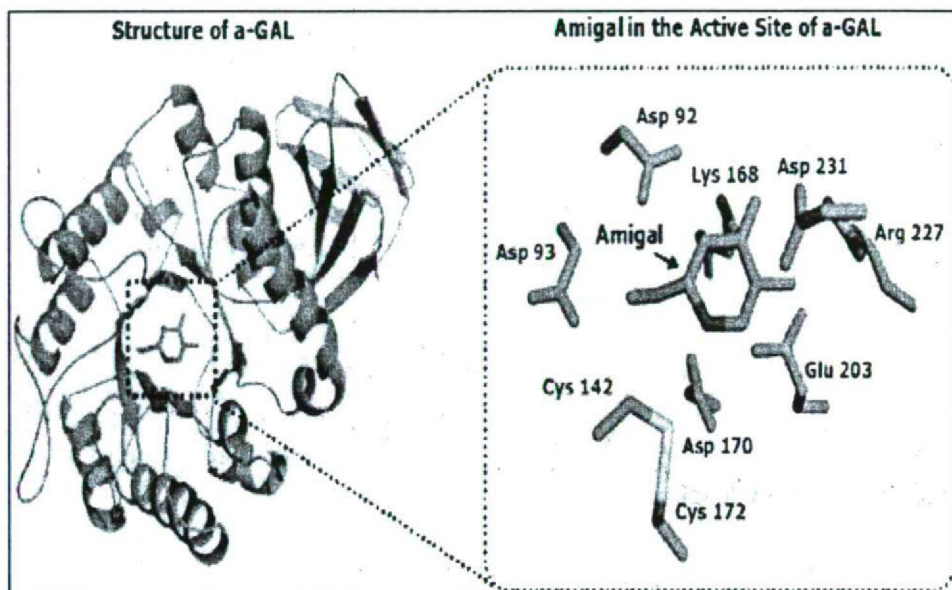
- Substrat mennyiségének csökkentése
- Enzimpótló kezelés (ERT) 2001 óta
 - *Fabrazyme* (agalsidase beta, Genzyme Corp., Cambridge, MA, USA)
 - *Replagal* (agalsidase alfa, Shire Human Genetic Therapies, Cambridge, MA, USA) 0,2 mg/kg
 - Iv. infusio 2 hetente.
 - Legjobb hatás: kiindulási GFR 55 ml/min/1,73m² alatt
 - Korai kezelés fontossága! (gyermekkorban)
 - Drága kezelés (70 kg-os beteg: 240 000 \$/év)
- Chaperon
- Gén, őssejt terápia

Tömegspectrometriás proteomica

Különbségek az ERT előtt és 6 hónappal később: A szérumban csökkent szinteket mértek:

- alfa2-HS-glycoprotein
- D vitaminkötő protein
- transferrin

- Ig-alfa-2C lánc
 - alfa-2-antiplasmin
- (Moore D.F. et al. PNAS 104: 2873- 2878, 2007)



Chaperon kezelés